

METHOD AND MEANS FOR DIALYSIS

Publication number: JP6500946 (T)

Publication date: 1994-01-27

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61M1/14; A61M1/16; G05B13/04; A61M1/36; A61M1/14; A61M1/16; G05B13/04; A61M1/36; (IPC1-7): A61M1/14

- European: A61M1/16; G05B13/04B

Application number: JP19920501954T 19920703

Priority number(s): IT1991TO00527 19910705

Also published as:

WO9300938 (A1)

IT1252601 (B)

ES2084366 (T3)

EP0547210 (A1)

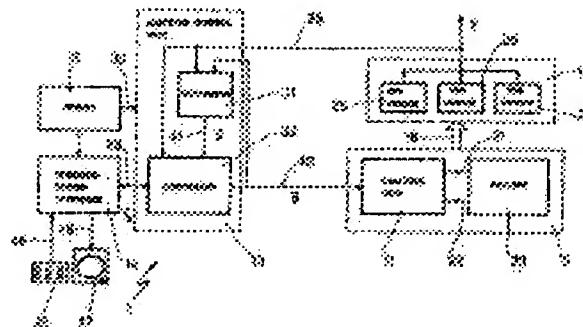
EP0547210 (B1)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 6500946 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9300938 (A1)**

Means (1) for dialysis comprising a dialysis unit (11) which receives inputs of programmable machine parameters (U &cir& NOT), a group of sensors (12) for measuring the patient parameters (Y &cir& NOT) which have to be monitored, and a control unit (13) of the adaptive type which causes these patient parameters to vary in a predetermined desired way (YD) is described. The desired changes are specified by the operator at the start of the session and can be modified during its course via a system-operator interface (14) which allows the operator to monitor the system completely. The control unit (13) is based on a mathematical model of the patient-dialysis unit system (5), for which the inputs are the machine parameters (U &cir& NOT) and whose outputs are the patient parameters (Y &cir& NOT) and it consists of an estimator (31) which estimates the parameters (K &cir& NOT) in the model and a controller (32) which determines the vector (U &cir& NOT) of the machine parameters which have to be passed to the dialysis unit (11) on the basis of the desired patient parameters (YD), the actual patient parameters (Y &cir& NOT) and estimated patient parameters (K &cir& NOT).



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-500946

第1部門第2区分

（43）公審日 平成6年（1994）2月3日

(51) Int.Cl.:

識別記号 序内整理番号
353 8718-4C

11

審查請求 未請求 予備審查請求 未請求(全 8 例)

(21)出願番号 特願平5-501954
(36) (22)出願日 平成4年(1992)7月3日
(85)翻訳文提出日 平成5年(1993)3月4日
(86)国際出願番号 PCT/EP92/01498
(87)国際公開番号 WO93/00938
(87)国際公開日 平成5年(1993)1月21日
(31)優先権主張番号 TO91A000627
(32)優先日 1991年7月5日
(33)優先権主張国 イタリア(ITA)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL,
SE), CA, JP, US

(71)出願人 ホスバル リミテッド
スイス國シーエイチ 4008 バーゼル, ド
ルナッヘルシュトラーセ 8

(72)発明者 ロッシ, マルコ
イタリア國アイ 一 モデナ, 41036 メ
ドラ, ピア ミラノ 5

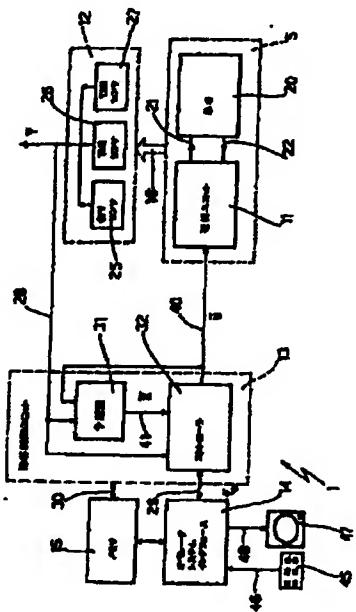
(72)発明者 バオリニ, フランチェスコ
イタリア國アイ 一 87100 コセンザ,
ピアーレ デラ レバブリカ, 110

(74)代理人 井澤士 桂村 他 (名3名)

(54) 【発明の名称】 透析方法及び透析手段

(57) [要約]

プログラム可能な機械パラメータ (U) の入力を受け取る透析ユニット (11) と、監視すべき患者パラメータ (Y) を測定するグループのセンサ (25) と、これらの患者パラメータを所定の所望方法 (Y₀) により変化させる適応型式の制御ユニット (18) とを説明する。前記所望の変化は、処置期間の開始でオペレータにより指定されると共に、処置期間中に接置の完全性を前記オペレータに監視させるシステム・オペレータ・インタフェース (14) を介して変更可能である。前記制御ユニット (18) は、入力が機械パラメータ (U) であり、その出力が患者パラメータ (Y) である患者-透析ユニット装置 5 の数学的なモデルに基づいており、前記モデルにおけるパラメータ (K) を予測する予測器 (31) と、所望の患者パラメータ (Y₀)、実際の患者パラメータ (Y) 及び予測した患者パラメータ (K) に基づいて透析ユニット (11) に転送すべき機械パラメータのベクトル (U) を決定するコントローラ (82) とからなる。



請求の範囲

1. 使用の際に透析装置を受ける患者に接続される透析ユニット(11)と、時間の経過により変化する患者パラメータの所要値(Y₀)を記憶するメモリ(15)と、前記患者パラメータの実際値(Y)を測定する少なくとも一つのセンサ(25)と、前記メモリ(15)及び前記センサ(25)に接続されて前記患者パラメータの前記実際値(Y)及び所要値(Y₀)を受け取る制御ユニット(13)とを備え、前記制御ユニット(13)は前記透析ユニット(11)に供給される少なくとも一つの機械パラメータの値(U)を決定して前記患者パラメータを制御することが可能な透析装置において、前記制御ユニット(13)は、透析装置に対する患者の反応に調達した患者パラメータの値を予測することが可能な予制手段(31)と、前記患者パラメータ(K)の予測値に基づいて少なくとも一つの機械パラメータの値(U)を決定する制御手段(32)とを有する適応コントローラを形成していることを特徴とする透析装置。

2. 前記予制手段(31)は所定点で透析、前記患者パラメータ(K)の値を予測し得る手段(32)を備え、前記患者パラメータ(K)は入力として前記機械パラメータ(U)、かつ出力として前記患者パラメータ(Y)を有する所定の数学的なモデルにおける係数を表わすことを特徴とする請求項1記載の透析装置。

スモル濃度(ODS)及び注入速度(RIN)を含む更に2つの機械パラメータを発生し得ることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

11. 前記少なくとも一つのセンサ(25)は血液中のヘモグロビン濃度を測定し得る測定手段を含むことを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

12. 前記制御手段は赤外線放射の吸収を測定する光学的装置に開通することを特徴とする請求項1記載の透析装置。

13. 血液量CPVにおける変化式：

$$CPV = 100 \times (Hb_0 / Hb - 1)$$

に基づいて計算し得る手段を備え、Hbは開通する時点における前記ヘモグロビン濃度であり、Hb₀は血液の開通時点におけるヘモグロビン濃度であることを特徴とする請求項1又は請求項12記載の透析装置。

14. 鮑体重量(TWL)の実際値を測定し得る第2のセンサ(26)と、総ナトリウム陰塩(TSR)の実際値を測定し得る第3のセンサ(27)とを備え、前記第2及び第3のセンサは前記機械パラメータの値(U)を決定する前記制御ユニット(13)に接続されていることを特徴とする請求項10から請求項12までの一つに記載の透析装置。

15. 前記メモリ(15)は鮑体重量(TWL)の所要値(Y₀)及び時間の経過に従って変化する総ナトリウム陰塩を記憶し得ることを特徴とする請求項14記載の透

2. 前記モデルは時間の経過により変化する患者パラメータ(K)を有する線形モデルであることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

4. 前記予制手段(31)は前記実際値(Y)と前記数学的なモデルに基づいて得た前記患者パラメータのブリセット値との間の誤差閾値を最小化し得ることを特徴とする請求項又は請求項1記載の透析装置。

5. 前記予制手段(31)はシーケンスの順りに作用する最小2乗予測値からなることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

6. 前記コントローラ手段(32)は前記患者パラメータ(K)及び前記患者パラメータの前記所要値(Y₀)に基づいて前記機械パラメータの制御値(U)を決定し得る手段(33)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

7. 前記コントローラ手段(32)は二次線形コントローラからなることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

8. 前記患者パラメータは血漿量(CPV)における相対変化からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

9. 前記機械パラメータは体重低下(RWL)の減衰からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

10. 前記制御ユニット(13)は、透析装置の容量

透析装置

16. 機械パラメータ(RWL、ODS、RIN)の自動設定と、一定値によりこれら機械パラメータの手動設定との間の切り換えを可能とする手段(44)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

17. 前記制御ユニット(13)に接続されて前記機械パラメータ(U)及び患者パラメータ(Y)の瞬時値及び平均値、並びに透析装置に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ(K)を記憶し、かつオペレータに表示するメモリ(15)及び表示装置(47)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

18. 使用の際に透析装置を受ける患者に接続される透析ユニット(11)を監視する方法であって、
-時間の経過により変化する患者パラメータの所要値(Y₀)をメモリに記憶する段階と、
-前記患者パラメータの実際値(Y)を測定する段階と、
-少なくとも一つの機械パラメータ(U)により前記透析ユニット(11)の動作を制御して前記患者パラメータが前記所要値を取るようになれる段階と
を備えた前記方法において、

前記動作を制御する前記段階は、処置に対する患者の反応に相關した患者パラメータ(K)の予測(82)と、前記患者パラメータの予測値に基づく前記機械パラメ

特表平6-500946 (S)

タ (U) の制御 (13) と食む適応制御であることを特徴とする方法。

18. 前記患者パラメータ (K) を予測する前記段階は、所定点で達成時、前記患者パラメータ (K) の値を予測することを含み、前記患者パラメータ (K) は入力として前記機械パラメータ (U) 、及び出力として前記患者パラメータ (Y) を有する所定の数学的なモデルの係数を表わしていることを特徴とする請求項 18 記載の方法。

19. 前記モデルは時間の経過により変化するパラメータを有する線形モデルであることを特徴とする請求項 18 記載の方法。

20. 前記患者パラメータ (K) を予測する前記段階は、前記実際値 (Y) と前記数学的なモデルに基づいて得られた前記患者パラメータとの間の誤差関数を最小化する段階に開拓することを特徴とする請求項 19 又は請求項 20 記載の方法。

21. 前記患者パラメータを予測する前記段階は、誤りシーケンスに作用する最小 2 乗予測法 (32) に基づいていることを特徴とする請求項 19 から請求項 21 までの一つに記載の方法。

22. 前記患者パラメータを予測する前記段階は、誤りシーケンスに作用する最小 2 乗予測法 (32) に基づいていることを特徴とする請求項 19 から請求項 21 までの一つに記載の方法。

23. 前記適応制御の前記段階は、前記予測した患者パラメータ (K) 及び前記患者パラメータの前記所望値 (Y₀) に基づいて前記機械パラメータ (U) の制御値を決定する段階に開拓していることを特徴とする請求項 19 から請求項 22 までの一つに記載の方法。

24. 前記適応制御の前記段階は、最小 2 乗予測法に基づいていることを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

25. 前記患者パラメータは、血流量 (CPV) における相対変化からなることを特徴とする請求項 18 から請求項 24 までの一つに記載の方法。

26. 前記機械パラメータは体重喪失 (RWL) の速度からなることを特徴とする請求項 19 から請求項 25 までの一つに記載の方法。

27. 更に、透析液の容量オスマル濃度 (ODS) 及び注入速度 (RIN) を含む更に 3 つの機械パラメータの値を決定する段階に開拓することを特徴とする請求項 26 記載の方法。

28. 鮮血喪失 (TWL) の実際値を測定する段階と、鉄ナトリウム鉄安 (TSR) の実際値を測定する段階とを備え、かつ前記モデルは 3 入力 (U) 及び 3 出力 (Y) を有するモデルであることを特徴とする請求項 27 記載の方法。

29. 患者パラメータの実際値 (Y) を測定する前記段階は、血波中のヘモグロビン濃度を測定する段階を含むことを特徴とする請求項 19 から請求項 28 までの一つに記載の方法。

30. 前記ヘモグロビン濃度を測定する前記段階は、赤外線放射の吸収を光学的に測定することを含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。

31. 前記機械パラメータ (U) 及び患者パラメータ

(Y) と、透析負担に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ (K) との瞬時値及び平均値をメモリに記憶する段階及び表示する段階を備えていることを特徴とする請求項 19 から請求項 31 までの一つに記載の方法。

明　　細　　書

透析方法及び透析手段

本発明は透析方法及び透析手段に関する。

血波透析装置を受ける患者、特に透析を行っている間に低血圧がしばしば発生する原因を防止するために、透析期間の開始との比較により血流量 (以下では略語 CPV によっても表わされる。) における百分率変化から測定される患者の血流量を監視するのが好ましいことが知られている。患者の脈搏周波数を表わし得るパラメータは、心臓橈期の血圧であって、CPV と相関することが知られている。

これについては、例えば、約時間 1 ~ 178 分でひどい低血圧の発生が記録されている透析期間中の血流量 (CPV、実績として)、及び心臓橈期動脈の血圧 (P、血算として) における百分率変化を示している第 1 図を参照すべきである。これは、透析期間の開始 (20 分以上) に比較して、透析時点で CPV の顎著な低下と、低血圧前から血流量の増加までの約 1 時間の期間中に (急激な負の脈搏周波数から現るかなように) 透析パラメータの急激な低下とが記録されていることに気付くであろう。

現在、血流量の変化を測定する種々の装置が知られており、種々の状況に適用されている。透析の分野では、

特許平6-500846 (4)

更に、例えば体重低下の速度や、透析導管の容量オースタル流量のように、透析期間の過程で臨床上で重要な一定の指標パラメータを変化し得る装置の入手も可能である。これらの装置は、オペレータが透析期間の開始前に一定のプロフィールを定め、次いで開端のパラメータが様々の点で遅延、プロフィールにより指定される値を取るよう、装置の管理を可能にしている。全ての場合で、これらのパラメータは測定に関連しており、またそれ以上の情報を持たないので、オペレータは患者についてのパラメータ、特に患者の生理学的なパラメータにおける変化の影響を知ることができない。

いくつかの患者パラメータを監視する装置は、例えば特許出願EP-A-2 911 83号及びEP-A-2 911 83号に説明されている。特に、トマセット(Thomasset)の名による特許出願EP-A-2 911 793号は、血液インビーダンス測定装置と、測定したインビーダンス値が所定のしきい値からはずれるとときに患者にある量の酸化ナトリウムを注入する装置とを含むシステムを述べている。この装置は、臨床上の観察からは、殆ど効果のないオン・オフ式の簡単なフィードバックを行なっている。

これに代わって、トヨタ中央研究所株式会社の名による特許出願EP-A-2 911 83号は、患者の状態に基づいて透析の開始で血流量を予め定めたプロフィールに従うようにした基本的な直線制御装置に基づく装置を

説明している。この公知装置では、ヘマトクリット(hematocrit)を測定して血流量における変化を得ている。しかし、ヘマトクリットと血流量における変化との間の相関関係、即ち一定の細胞質量の範囲に基づいた装置は余り強調されていないので、ヘマトクリットの測定は、血流量における変化を決定し得るものではないことが示されていた。いずれにしろ、算出された量の装置は、一般的に患者毎に異なるのみならず、同一個人でさえも異なる時間では異なり得る値に対する個人的な反応を計算に入れていないので、多数の患者に、又は異なる透析期間に与えられた患者に、又は与えられた透析期間内の異なる時間に適用してもうまくいかない。

更に、この特許は、装置パラメータの取り扱いが受けられる制約を計算に入れていない。これらの理由から、説明されている装置は、透析の過程で患者の行動に無効でない変化が発生する状況では結果的でない。

本発明の目的は、好ましくない副作用を最小にすることにより患者の福利を増加し得ると共に、通常求められている浄化目的を達成する(例えば、体重喪失及びナトリウム除去を監視する)少なくとも伝統的な透析と同一の効果を達成し得る透析の方法及び手段を提供することにある。

本発明は、使用の際は透析装置を受ける患者に接続される透析ユニットと、時間の経過により変化し得る患者パラメータの所望値を記憶するメモリと、当該患者

パラメータの実効値を測定する少なくとも一つのセンサと、前記メモリ及び前記センサに接続されて自己患者パラメータの前記実効値及び所望値を受け取る制御部とを備え、前記制御部は前記透析ユニットに供給される少なくとも一つの装置パラメータの値を判断して前記患者パラメータが前記所望値を取るようにさせ得る透析装置において、前記制御部は、透析効率に対する患者の反応に相關した患者パラメータの値を予測し得る予測手段と、前記患者パラメータの予測値に基づく少なくとも一つの透析パラメータの値を決定し得る調整手段とを有する透析コントローラを備えたことを特徴とするものである。

更に、本発明は、使用の際は透析装置を受ける患者に接続される透析ユニットによる透析方法であって、時間の経過により変化し得るメモリにおける患者パラメータの所望値を記憶する手段と、前記患者パラメータの実際の所望値を測定する手段と、前記患者パラメータに前記所望値を取らせるように、少なくとも一つの装置パラメータにより前記透析ユニットの動作を監視する手段とを備えた透析方法において、装置を監視する前記手段は、装置に対する患者の反応に相關した患者パラメータの値の予測を含む適応型式を監視する手段と、前記患者パラメータの予測値に基づく前記装置パラメータを監視する手段とに関連することを特徴とするものである。

実際に、この透析装置は、透析ユニットと患者との間のフィードバック機構により、血流量における相対(即

分率)変化のように、患者の福利に關めて重要なパラメータを監視することができる。換言すれば、この透析装置は、透析ユニットにより与えられるストレスに対する患者の反応を時々刻々に評価する。このフィードバック制御は透析ユニット-患者装置の数学的なモデルに基づいている。このモデルの構造が(例えば状態ノモリに蓄積されている線形モデルにより)定められると、このモデルは、時間の経過により通常変化するそのパラメータの値によって完全に個別化される。これらのパラメータは定量形式により透析効率に対する患者の反応を表わしており、それらの臨時的な値の知識が臨床オペレーターに有用な情報を提供する。

ここで、本発明を更に良く理解するために、図面を参照して非限定的な例として好ましい一実施例を説明しよう。

第一図は透析期間の過程で血流量を受ける患者の福利に相關した2つのパラメータについて時間の経過において測定された変化を示す。

第二図は本発明による透析装置のブロック図を示す。

第三図は第二図における透析装置により用いられるアルゴリズムに対応するフローチャートを示す。

第四図-第七図は、特定の患者のための、従来型式の一連の透析及び本発明により制御された一連の透析について、第一図における前記2つのパラメータの平均値及び標準偏差における時間変化を示す。

特許平6-500046 (5)

第2図を参照すると、本発明による透析装置が全体として番号1により示されている。透析装置1は、入力としてプログラム可能な機械パラメータ（ベクトルU）を受け取っている透析ユニット11と、監視されるべき患者パラメータ（ベクトルY）を測定する1群のセンサ12と、透析ユニット11に供給する機械パラメータUに作用することにより、オペレータがシステム・オペレータ・インクフェース14を介して予め定め、かつメモリ15に記憶される所望の度数を患者パラメータYに行わせる適応型の制御ユニット13と構成している。

透析装置1は全体として機械的に動作する。即ち、実際の患者パラメータY、所望の患者パラメータY₀及び機械パラメータUは所定の時間間隔で監視され、従って各制御サイクルのためにベクトルY₁、Y₂、…及びU₁を定める。あるサイクルと次のサイクルとの間の時間間隔は、サンプリング時間T_Sと呼ばれ、例えば3秒に等しい。

公知の方法によりほぼ従来型の透析ユニット11は、第2節にブロック28により概要的に示され、該透析ユニットにそれぞれ入出力される一対の線21及び22により患者の透析度数に接続されている。制御ユニット13を介して適用される適応制御の観点から、透析ユニット11及び患者20はユニット25を形成し、ユニット25とセンサ・グループ12との間の接続は矢印18により概要的に示されている。

サからなり、（前述のヨーロッパ特許に説明されているように）記憶している接続特性を基いてその吸収からヘモグロビン（Hb）濃度を決定し、一定のヘモグロビン濃度（Hb₀）及び血漿量における百分率変化に関するゼロ点により接続された透析の開始で0点を自動的に判断し、次の式に基づき一時点から他の時点までのCPVの値を決定する。

$$CPV = 100 \times (Hb_0 / Hb - 1) \quad (1)$$

実際に、PVが血漿量の絶対値であるときは、Qはヘモグロビンの量であり、かつPV₀、Q₀は時間tにおけるこれらパラメータの値である。その場合に、

$$Hb = Q / PV$$

$$Hb_0 = Q_0 / PV_0$$

$$CPV = 100 \times (PV - PV_0) / PV_0$$

$$= 100 \times (Q / Q_0) \times (Hb_0 / Hb - 1)$$

実際に、透析が進行している時は実であり、ヘモグロビンの量が一定、即ちQ=Q₀であると仮定すると、式(1)は最後の式から得られる。

制御ユニット13は、線20を介してシステム・オペレータ・インクフェース14に接続され、従って患者パラメータの所望値Y₀を読み取り、臓器状態（手筋若しくは自動、又は妊娠期間の中止）、力し、サンプリング時間T_S、処置時間T、最終的な体重低下FWL、最終的なナトリウム除去FSR及び通常的な透析の特性である全ての機械パラメータを入力することができる。更

開示の実施例において、制御ユニット13から線40を介して透析ユニット11へ入力として供給される機械パラメータは、該が3であり、以下ではRWLにより表わされてもいる体重減少の速度、ODSにより表わされている透析液の容量オスマル度、及び出入透度RINを含むものである。

第2図から明らかのように、センサ・グループ12は3つのセンサ、具体的には、血漿量CPVにおける百分率変化を測定する第1のセンサ23、その時点での総体重減少TWL（患者の体重差）を測定する第2のセンサ26、及びその時点まで開通の総ナトリウム除去TSRを測定する第3のセンサ27を含む。これらのパラメータCPV、TWL及びTSRは線20を介して制御ユニットに対する入力として供給される患者パラメータを決定する。詳細には、総体重減少を計算する第2のセンサ26は、公知のものであり、透析ユニット11に開通されてもよい。第3のセンサ27は、例えば透析ユニットに入り、かつ出て行くナトリウム濃度を測定することにより、総ナトリウム除去を計算し、透析の流れを測定する。CPVを測定する第1のセンサ23は、例えば透析ユニット11の出口で体外血放散管線に接続され、かつ光学的な装置により（例えば、同一出願人の名により1981年7月15日に出願されたヨーロッパ特許出願No.0 417 804号に説明されている方法により）、血族による赤外線放射吸収を測定する適当なセン

に、制御ユニット13は、線20を介して、その計算に必要なデータ及び計算の結果を交換するメモリ15に接続されている。2本の線21及び30は、ここで説明する方法を示すために単純に分けて示されており、前記方法は実際に一つの接続を形成する間に、所望のプログラムを定めると構成している。

詳細には、制御ユニット13は手筋21とコントローラ32とを備えており、両者は一つの適応コントローラを形成し、かつ説明のために単純に分けて示されているが、実際では、実質的に一つの構成要素により表わされている。

手筋21は、2つの入力（機械パラメータU）及び2つの出力（患者パラメータY）を有する独立した装置として患者-透析ユニット装置1を説明する数学的なモデルに基づくものであって、以下で詳細に説明するように、年えられた時点での透析装置に対する患者の反応に相関された患者パラメータK（即ち、患者-透析ユニット装置1の数学的なモデルのパラメータ）の瞬時値を計算する。

このようにして得られた患者パラメータは、手筋21から線41を介してコントローラ32に供給される。コントローラ32の操作は被覆インクフェース14により供給される状態に基づいて機械パラメータ（RWL、ODS及びRIN）の現在値を決定することである。

特に、オペレータが通常の（手筋）動作を要求したと

ときは、システム・オペレータ・インクフェース14は、コントローラ32は機械パラメータ用の一定値を計算する。一方、オペレーターが直角（制御された）動作を要求したときは、コントローラ32は、以下で詳細に示すように、第1に計算された患者パラメータKを用いて所定の制御関係に基づいてこれらの値を計算する。いずれにしろ、コントローラ32は、第40を介して運転ユニット11に対する出力としてRWL、ODS、RINの時値を供給する。

システム・オペレータ・インクフェース14は、例えばインクフェース14に行く第46によりインクフェース14に接続されたキー・ボード45と、システム・オペレータ・インクフェース14から送信する第47によりシステム・オペレータ・インクフェース14に接続されたスクリーン17とを介して、オペレーターと対話するために用いられる。更に、インクフェース14は装置の動作を訂正するために周囲の全てのデータを記憶するメモリ15にも接続されている。従って、インクフェース14は、患者パラメータ用の装置プロファイルY₁を入力し、かつ記憶するために用いることができ、運転期間中の様々な時間で必要なデータ及び情報を運転ユニット11に供給し、運転期間の詳細のためにオペレーターに有用な全ての情報を記憶させると共に表示させ、かつ如何なる時（手動、自動又は運転期間の共り）でも装置の動作方法を変更することができる。

されると（ブロック54のノーパス）、ブロック55は、コントローラ32が過去の経験を考慮して計算された機械パラメータRWL、ODS及びRINのために一定値をセットすることを意味する動作に移行する。ベクトルU₁を定めるこれらの値は、第40を介して運転ユニット11に供給される（ブロック56）。次いで（ブロック57）、コントローラ32はサイクル・カウンタを増加させ、かつ（ブロック58）運転時間が終端（ミーティングT）に到達していないか、及びオペレーターが運転期間に対する終端（S-E）が要求されなかったかをチェックし、そうでない場合は（ノーパス）、ブロック54に戻り、必要とする制御の形式をチェックする。

その逆に、自動制御がセットされると（S=A）、ブロック59からブロック60に行き、第1のサイクルと次のサイクルとの間で指定された時間間隔が過ぎたか否かを調べるチェックを行なう。これがノー（ブロック60のノーパス）の場合は、運転装置はブロック54に戻る。しかし、指定された時間が過ぎたときは、ブロック60から適応制御の段階に係わるブロック61へ行き、予測器31及びコントローラ32が機械パラメータの現在制御値のためのベクトルU₁を計算する。

特に、（ブロック61）により開始する経時的なサイクルにおいて、予測器31はその時点でセンサ25～27により測定された患者パラメータRWL₁、TWL₁、TSR₁の値を含むベクトルY₁を受け取り、

運転装置1は、運転期間におけるシーケンスの段階を示す第3圖を参照して、

以下で説明する方法により動作する。

詳細において、運転期間は、ベクトルY₁、運転期間長T、サンプリング時間T₁、装置の初期状態S、患者-運転ユニット接続のパラメータの初期値及びベクトルK₁により、患者パラメータ用の装置プロファイルの入力により開始する（ブロック60）。これらの値は、通常の方法において定められた平均的な患者に適応し得るか、好ましくは、前の運転期間で特定の患者の平均的な初期行動を解析した結果でもよい。更に、この運転装置は、最終的な体重喪失RWL、最終的なナトリウム除去量TSR₁及び通常の運転（例えば、運転後の温度）において用いられるパラメータを得る。次いで（ブロック52）、サイクル・カウンタが初期化され、運転装置は、オペレーターが例えばキー・ボード45上の特殊キーを押すことにより供給される運転期間の開始コマンドを待機する（ブロック53）。開始コマンドを受け取ると直ちに、制御ユニット13は本来の運転を開始する。

運転装置は、必要とする装置の形式、即ち設定は手動にするか、又は自動にするかに基づくチェックにより開始する（ブロック54）。これは、オペレーターが當時自動制御を放棄するよう指定し、かつ通常の方法により手動制御動作の運転ユニット11に、またその逆に切り換えることができるためである。手動制御がセット

次に（ブロック52）予測器31はモデルパラメータ・ベクトルK₁の既存値を計算する。このために、予測器31は患者-運転ユニット接続の数学的なモデルを用いる。このモデルは、未知の又は時間の経過により変化し得るパラメータにより特徴付けられた幾何形式例である。状態メモリに書き込まれており、使用される数学的なモデルの1例は、以下のようである。即ち、

$$X = A * X + B * U$$

$$Y = C * X$$

ただし、Uは入力のベクトル（機械パラメータ）、Yは出力のベクトル（患者パラメータ）、また、

$$\begin{array}{cccccc} k_1 & 0 & k_2 & k_5 & k_6 & -k_5 \\ A = 0 & 0 & 0 & B = 1 & 0 & -1 \\ k_3 & 0 & k_4 & k_7 & k_8 & b_{33} \end{array} \quad C = 1$$

ただし、b₃₃は直前に用いられる溶液の形式に使う未知の項であり、k₁～k₈は未知のパラメータである。一般的に時間と共に変化し、かつ予測器により各サイクルについて計算されたパラメータ用のベクトルK₁を構成している。

予測器31はパラメータk₁～k₁₁の値を決定する最小2乗予測器であり、パラメータk₁～k₁₁は、患者パラメータの誤差の2乗の総和、即ち総々の平方で（センサ25～27により測定された）患者パラメータの実際値と、既知のアルゴリズムを用いて各サイクル

について、実際のシーケンスの入力（機械パラメータ）用のモデルにより予測された彼との間の他の 2 種により表されたコスト機能を最小化する。

パラメータ K1～K11 を計算した後、ブロック 52 に行き、そこでコントローラ 32 は、所要値 Y₁ 及び予測した患者パラメータ K から開始して、機械パラメータの現在値 Y₁ を決定し、これらがコントローラそれ自身によりセットされる制御関係に従って患者パラメータ用の所要プロファイル Y₁ を得ることを可能にする。例えば、コントローラ 32 はティバルディ (H. Tibaaldi) による著書「自動制御 II (Centrielli automatici II)」、1981 年ピタゴラ・エディトリーチェ (Pitagora Editrice) に記載されている LOR (線形直交レギュレータ) コントローラからなる。このコントローラは、制御 (患者-透析ユニット装置) により透析装置用の線形モデルを予測し、制御関係が最小化する直交型式のコスト函数を発生することを特徴としている。次いで、ブロック 52 から既に説明したブロック 53～58 へ行って、透析ユニット 11 を制御し、カウンタを増加させ、かつ透析期間は終了したか否かを検査するためのチェックを行なう。説明した段階は、透析期間の終りまで反復され (ブロック 58 のイニス出力)、その後に透析が中止される。

本発明による透析装置を用いて得られる主な結果は、この透析装置が同時に治療の結果を低下させることなく、

血成透析装置中に頻繁に発生する副作用を低減させることができるということにある。これは、透析中に個々の時点で個々の患者の行動を考慮したフィードバック制御により達成されるものであって、例えば血流量における百分率変化、或って患者の血圧のように最も重要な患者パラメータを制御できるように、時間に従って変化するパラメータを有するモデルを用いて患者-透析ユニット装置を説明している。

このために、本発明による透析装置の結果を示すものとして、例えば同一の血管の患者に係わる通常的な透析期間における CPV 及び血圧についての平均変化及び標準偏差をそれぞれ示している第 4 図及び第 5 図を参照すべきである。第 4 図では、生化学的食塩水の注入 (低血圧に対する最も通常的な治療上の処置のうちの一つ) のために、血流量 CPV の百分率変化における顕著なばらつきが透析パラメータの急激な低下と、その後の増加から来ることは、明らかである。

第 5 図では、逆に、低血圧 (20 mmHg) に至る血圧の低下と、注入処置のための血圧曲線のはらつきを明確に読み取ることができる。他方、第 6 図及び第 7 図は、本発明の開示に従って 2 つの自動透析を同一患者に行なったときに、第 4 図及び第 5 図と同一のパラメータについての平均偏差及び標準偏差の変化を示している。これらの図は、どのようにして患者の筋肉群が増加した血圧の安定が血流量における百分率変化 (既に沿って所要値

に対するばらつきの減少) を削減することにより得られるかを明確に示す。

この透析装置の他の結果は、予測器により定量化されている装置 5 のモデルのパラメータにより、透析装置に対する患者の生体的反応を監視することができるということにある。この情報は、通常的にせよ又は自動的にせよ、単純に透析期間の管理にとって臨床上で重いものなく重要な情報である。

最後に、本発明により得られる請求の範囲を説明することなく、説明し、かつ図示した方族に対して変形及び変更が可能なことは明らかである。特に、モデル、予測器及びコントローラは説明したものと異なってもよいことを強調する。更に、透析装置は種々に異なる臨床状況の制御に適している。実際に、機械パラメータ RWL のみの適度な操作によって血流量の変化用に所要のプロファイルを得ることが可能なる臨時的情勢が存在する。この場合には、患者-透析ユニット装置は 1 入力及び 1 出力を有する装置に縮小され、その結果として決定すべきパラメータ数が減少され、これに対応して予測器やコントローラが簡略化される。他方、他の既存の患者の場合は、3 つの機械パラメータ RWL、ODS 及び RIN のために適度な調整が行なう必要があり、このような調整に制約をもたらす (例えば RWL の全体は患者の体重喪失と密接に相關である)。この場合には、透析装置は 3 入力、1 出力を有するものとなり、制約となり、

かつ多數の患者に適応という利点、特に透析期間に関して効能に大きな効果を保証する利点がある。しかし、最大の効果は、複数を増加させるが、以上で説明した 3 入力及び 1 出力を有する完全装置を用いることにより、得られる。

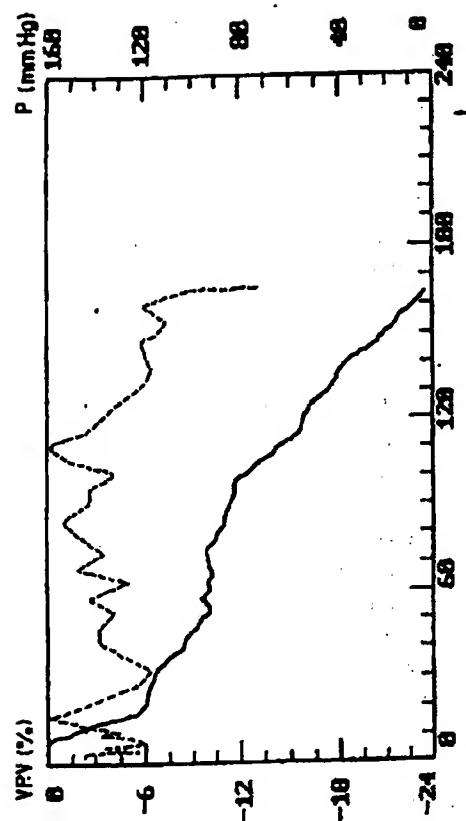


Fig. 1

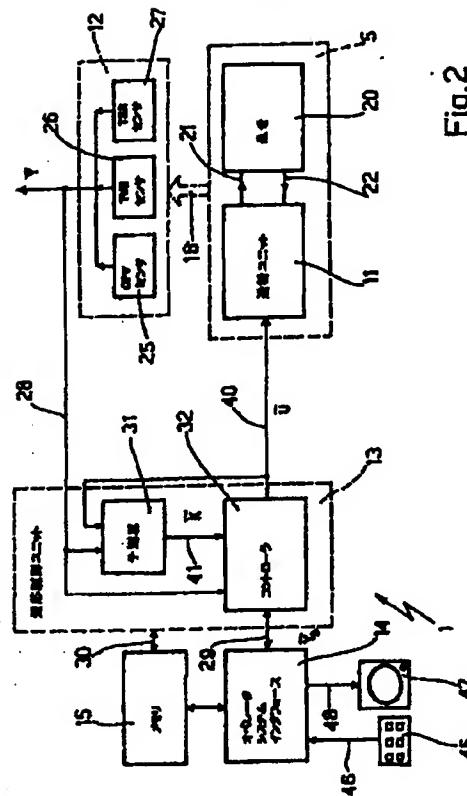


Fig. 2

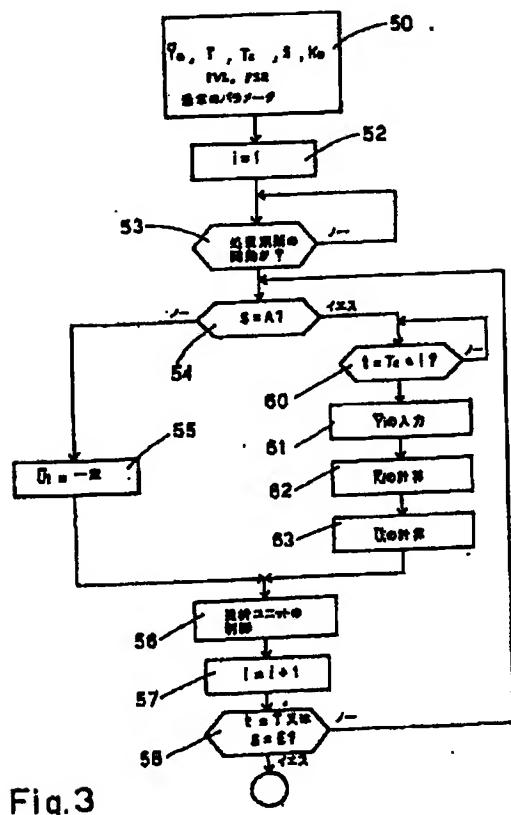


Fig. 3

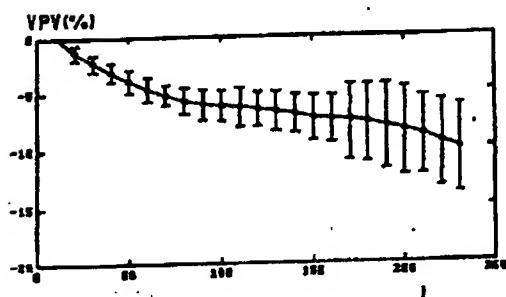


Fig. 4

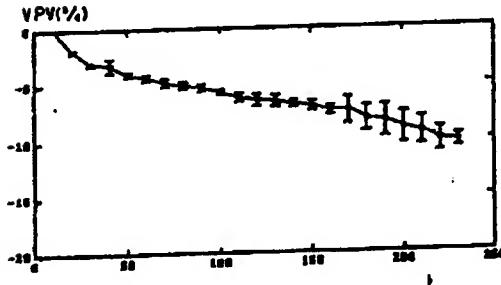


Fig. 6

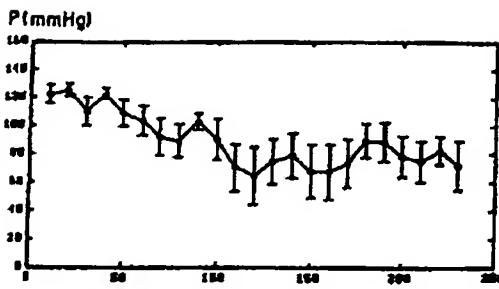


Fig. 5

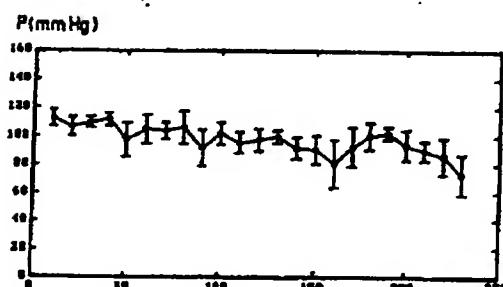


Fig.7

DEUTSCHE PATENT- UND MARKENBEAMTE DEUTSCHE PATENT- UND MARKENBEAMTE		International Application No. PCT/EP 92/01458
Category	Character of Invention, brief description, where appropriate, of the related passage	Reference to other documents
A	85,A,4 718 881 (B LIPPS) 12 January 1984	
A	86,A,4 714 075 (INST. NAT. DE LA SANTA CRUZ DE LA RIOJA, INQ.) 9 February 1978	
A	EP,A,0 317 345 (BONIPAL) 20 December 1979	
A	THE PROCEDURES D. CONTROL THEORY & APPLICATIONS. vol. 131, no. 6, June 1984, STEYNSAGE 68 pp. 613 - 626 B. WILLIAMS 'online adaptive control of a fermentation process' see figures 1-2	1

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成12年3月14日(2000.3.14)

【公表番号】特表平6-500946

【公表日】平成6年2月3日(1994.2.3)

【年通号数】

【出願番号】特願平5-501954

【国際特許分類第7版】

A61M 1/14 551

【F1】

A61M 1/14 551

手 締 條 三 事

平成11年7月

特許平5-501954

1. 事件の概要

平成5年特許平5-501954号

2. 補正をする旨

事件との関係 特許出願人

名 称 ボスバル リミテッド

3. 代理人

基 本 〒100-0064 〒100-0064 〒100-0064 〒100-0064
所 大 手 ビルヂング 3-1
電 話 (03) 3481 (03) 3481 (03) 3481 (03) 3481
氏 名 (6666) 佐藤 千鶴

4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 地主の内容 請求のとおり

請求の範囲

1. 使用の際に通報情報を受ける患者に接続される通報ユニット(11)と、時間の経過により変化する患者パラメータの断面値(Y₁)を記憶するノメリ(13)と、前記患者パラメータの実測値(Y)を測定する少なくとも一つのセンサ(25)と、前記ノメリ(13)及び前記センサ(25)に接続されて前記患者パラメータの前記実測値(Y)及び前記値(Y₁)を受け取る処理ユニット(12)とされ、前記処理ユニット(12)は前記処理ユニット(11)に接続される少なくとも一つの複数パラメータの状(17)を決定して前記患者パラメータを削除することが可能な通報装置において、前記処理ユニット(12)は、通報装置に対する患者の状態に適応した患者パラメータ(X)の値を予測することが可能な予測子算(31)と、前記患者パラメータ(X)の予測値に基づいて少なくとも一つの複数パラメータの状(17)を決定する制御手段(33)とを有する連成ユニットを形成していることを特徴とする通報装置。

2. 前記予測子算(31)は所定時に、前記患者パラメータ(X)の値を予測し得る予測(42)を得え、前記患者パラメータ(X)は入力として前記測定パラメータ(15)、かつ出力として前記患者パラメータ(X)を有する算定の算出用モデルにおける係数を表わすことを特徴とする前記第1記載の通報装置。

3. 前記モデルは時間の経過により変化する患者パラメータ(X)を有する算出モデルであることを特徴とする請求項2記載の通報装置。

4. 前記予測子算(31)は前記実測値(Y)と前記実測値(33)との間の回帰直線を最小化し得ることを特徴とする前記第2記載の請求項1記載の通報装置。

5. 前記予測子算(31)はシーケンスの都合に応用する最小2乗子測法からなることを特徴とする請求項4記載の通報装置。

6. 前記コントローラ手段(32)は前記患者パラメータ(X)及び前記患者パラメータの前記実測値(Y)に基づいて前記複数パラメータの状(17)を決定し表す手段(42)を備えていることを特徴とする前記第4項のうち一つに記載の通報装置。

7. 前記コントローラ手段(32)は二次電形コントローラからなることを特

特表平8-500946

該とする請求項 5 記載の運転装置。

4. 前記患者パラメータに血漿量 (CPV) における相対変化からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の運転装置。

5. 前記機械パラメータは体重低下の速度 (RWL) からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の運転装置。

6. 前記制御ユニット (13) は、運転操作の容差オペレータ速度 (ODS) 及び進入速度 (RIN) を含む更に二つの操作パラメータを発生し得ることを特徴とする請求項 5 記載の運転装置。

7. 前記少なくとも一つのセンサ (25) は会場中のヘモグロビン濃度を測定し得る測定手段を含むことを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の運転装置。

8. 前記固定手段は床外機械的の装置を固定する力学的拘束に該当することを特徴とする請求項 1 記載の運転装置。

9. 血漿量 CPV における変化式:

$$CPV = 1000 \times (Hb / Hb - 1)$$

に基づいて計算し得る会場を備え、Hb に開閉手段とする会場における前記ヘモグロビン濃度であり、Hb 0 は会場の開閉時におけるヘモグロビン濃度であることを特徴とする請求項 1 又は前記請求項 5 記載の運転装置。

10. 血漿量 (TWL) の実際値を測定し得る第 2 のセンサ (30) と、鉄ナトリウム鉄 (TSM) の実際値を測定し得る第 2 のセンサ (37) とを備え、後記第 2 及び第 3 のセンサは前記機械パラメータの値 (U) を決定する前記制御ユニット (13) に接続されていることを特徴とする請求項 1 から請求項 9 までの一つに記載の運転装置。

11. 前記センサ (30) は操作失失の原因値 (Y₁) 及び時間の経過に従って変化する鉄ナトリウム鉄 (TSM) 値を測定し得ることを特徴とする請求項 14 記載の運転装置。

12. 機械パラメータ (RWL, ODS, RIN) の初期設定と、一定値によりこれら機械パラメータの平均設定との切り替えを実行する手段 (54) を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の運転装置。

13. 前記制御ユニット (13) に接続されて前記機械パラメータ (U) 及び患者パラメータ (Y) の開閉値及び平均値、並びに運転装置に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ (K) を監視し、かつオペレーターに表示するメモリ (18) 及び表示部 (47) を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の運転装置。

14. 使用の際に運転装置を受ける患者に接続される運転ユニット (11) を接続する方法であって、

一時間の経過により固定する患者パラメータの実際値 (Y₁) をメモリに記憶する手段と、

一日毎患者パラメータの実際値 (Y) を固定する手段と、

一ヶなくとも一つの前記パラメータ (U) により前記制御ユニット (13) の動作を統制して前記患者パラメータが前記所要数を取るようにさせる段落と名付けた統制方法において、

前記動作を統制する前記段落と、会場に対する患者の反応に和調した患者パラメータ (K) の予測 (62) と、前記患者パラメータの予測値に基づく前記機械パラメータ (U) の制御 (63) とを含む適切であることを特徴とする方法。

15. 前記患者パラメータ (K) を予測する前記装置は、前記時に、前記患者パラメータ (K) の値を予測することを含み、前記患者パラメータ (K) は入力として前記機械パラメータ (U) 、及び能力として前記患者パラメータ (Y) を有する段落の力学的なモデルの筋道を表わしていることを特徴とする請求項 13 記載の方法。

16. 前記モデルは時間の経過により変化するパラメータを有する装置モデルであることを特徴とする請求項 13 記載の方法。

17. 前記患者パラメータ (K) を予測する前記装置は、前記患者パラメータの実際値 (Y) と前記力学的なモデルに基づいて得られた前記患者パラメータの現状値との間の誤差閾値を最小化する段落を含むことを特徴とする請求項 13 又は請求項 20 記載の方法。

18. 前記患者パラメータを予測する前記装置は、ヨリシケンスに作用する最も小さな変数閾値 (32) に基づいていることを特徴とする請求項 13 から請求項 17

1 までの一つに記載の方法。

19. 前記運転装置の運転開始は、前記予測した患者パラメータ (K) 及び前記患者パラメータの実際値 (Y₁) に基づいて前記運転パラメータ (U) の開閉値を決定する段落を含むことを特徴とする請求項 1 から請求項 2 までの一つに記載の方法。

20. 前記運転装置の初期設定は、多次元コントローラに接続していることを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

21. 前記患者パラメータは、血漿量 (CPV) における相対変化からなることを特徴とする請求項 1 から請求項 24 までの一つに記載の方法。

22. 前記機械パラメータは、体重減少の速度 (RWL) からなることを特徴とする請求項 1 から請求項 25 までの一つに記載の方法。

23. 血漿量 (TWL) の実際値を測定する装置と、鉄ナトリウム鉄 (TSM) の実際値を測定する装置とを備え、かつ前記モデルは U 入力 (U) 及び Y 出力 (Y) を有するモデルであることを特徴とする請求項 27 記載の方法。

24. 患者パラメータの実際値 (Y) を測定する前記装置は、会場中のヘモグロビン濃度を測定する段落を含むことを特徴とする請求項 1 から請求項 28 までの一つに記載の方法。

25. 前記ヘモグロビン濃度を測定する前記装置は、会場外機械的の装置を力学的に制御することを含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。

26. 前記機械パラメータ (U) 及び患者パラメータ (Y) と、運転装置に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ (K) との前回値及び平均値をメモリに記憶する段落及び表示する段落を備えていることを特徴とする請求項 1 から請求項 30 までの一つに記載の方法。

